

ANTIİNFLAMATUVAR, ANALJEZİK VE ANTİPİRETİK DROGLARIN ETKİ BİÇİMLERİ

Dr.Rabia KIRAÇ*

Antiinflatuar, analjezik ve antipiretik droglar, kimyasal yapı olarak birbirinde benzemeyen, ancak genelde aynı terapötik etki ve yan etkileri gösteren bileşiklerdir. Bu grupta yer alan drogların prototipi aspirin olup, "aspirin benzeri ilaçlar" olarak da anılırlar. Etki mekanizmaları antiinflatuar steroidlerden ve opioid analjeziklerden farklı olduğundan steroid olmayan antiinflatuar droglar (NSAID)ve narkotik olmayan analjezikler ya da opioid olmayan analjezikler gibi değişik isimler alırlar.

Aspirin yaklaşık 80-90 yıldır hekimlekte kullanılmaktadır. Diğerleri ise son 20 yıldır tedaviye girmiş bulunmaktadırlar. 1971 yılında İngiliz kimyacı Vane ve arkadaşları, bu drogların prostaglandinlerin biyosentezini inhibe ettiklerini ve etkilerini bu şekilde oluşturduklarını göstermişlerdir.

Prostanoidler, daha genel bir deyimle eikozanoidler, periferde ve santral sinir sisteminde sentezledikleri dokuda lokal olarak etki gösteren ve çok kısa sürede metabolize olan doku hormonları, diğer bir deyişle otakoidlerdir. Organizmada hemen tüm hücrelerde sentezlenirler. (Şekil 1)

Sentez edildikleri dokularda depolanmaksızın derhal salıverilirler. Biyolojik aktivitelerini gösterdikten sonra da ya sentezlendikleri dokuda bulunan enzimler tarafından ya da dolaşan kan içinde akciğer, karaciğer veya böbrek korleksinden geçerken bu organlarda yaygın olarak bulunan enzimler tarafından

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji A.B.D. Çapa-İst.

süratle inaktive edilirler.

Organizmada hemen tüm sistemlerde, çeşitli prostanooidler birbirinden farklı pek çok etki gösterirler. Burada özellikle iltihap (inflamasyon), ağrı (aljezi) ve ateş (pirezis) oluşumundaki rollerinden söz edilecektir.

Anitiinflamatuvar Etki:

Dokuda tahriş ve zedelenme oluşturan etkenler prostanooid sentezinin spesifik öncül maddesi (prekürsörü) olan araşidonik asidden (eikozatetraoik asid), prostasiklin ve prostaglandinlerin sentezini artırırlar. Bu sırada siklik endoperoksit denilen PGG₂ ve FGH₂ maddelerinin, Tromboksan A₂ (TXA₂) ve trombosit aktive edici faktör olan PAF, asetil-gliseril eterfosforilkolin maddesinin oluşumu da artar. Bu maddelerin kendilerinin veya prostasiklin(PGI₂) ve TXA₂ gibi labil prostanooidlerin stabil metabolitlerinin akut ve kronik iltihap dokusunda ve eksüdalarda varlığı gösterilmiştir. Ayrıca iltihaplı dokuda, araşidonik asidden lipoksijenaz enzimleri tarafından oluşturulan hid-roperoksi yağ asidlerinin (HETE yani hidroperoksiieikozatetraoik asid gibi), monohidroksi yağ asidlerinin (LTB₄,LTC₄,LTD₄ ve LTE₄ gibi) miktarı da artar.

Prostaglandinler, HPETE'ler, HETE'ler, LTB₄ ve tromboksan A₂ polimorfonükleer lökositleri (PML'leri) ve monoksit/makrofajları iltihap odağına çekerler yani kemotaktik etki yaparlar. LTB₄, PMNL'ler için en güçlü kemotaktik maddedir. PMNL'ler akut inflamatuvar reaksiyonun oluşmasında rol oynayan en önemli hücrelerdir.

Romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvıda, başta PGE₁ olmak üzere, PGE₂ ve PGF₂ oluşumunun arttığı bulunmuştur; ancak hastalığın klinik seyri ile sinovyal PG düzeyi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Kronik artritlerde görülen kemik yıkımında rol oynayan kalsiyum mobilasyonu, kemik rezorpsiyonu kollajenaz etkinliğinin aktivasyonu ve kırıkta yıkımını arttıran glikozaminoglikan sentezi inhibisyonu gibi olaylar PGE'ler ve siklik endoperoksitler tarafından arttırılırlar.

Yukarıda belirtilen doğal maddelerin kaynağını teşkil eden araşidonik asid hücre membranındaki fosfolipidlerden esas olarak fosfolipaz A₂ enzimi aracılığı ile koparılır. Antiinflamatuvar analjezikler siklooksijenaz enzimini inhibe ederler, daha güçlü antiinflamatuvar etki yapan glukokortikoid ilaçlar ise fosfolipaz A₂ enzimini inhibe ederler. Böylece sadece siklooksijenaz ürünlerinin değil aynı zamanda lipoksijenaz ürünlerinin sentezini de azaltırlar. Bu nedenle glukokortikoidler; antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretiklerin yaptığından daha kapsamlı inhibasyon yaparlar. Prostaglandinlerin sentezini inhibe etme bakımından en güçlü olan ilaçlar aspirin, diklofenak, indometasin,

naproksen, flurbiprofen, fenil butazon, piroksikam ve tolmetindir.

Antiinflamatuvar olan analjeziklerin hepsinin, siklooksijenazı inhibe ederek prostaglandinlerin, TXA_2 ve prostasiklinin sentezini azaltmalarına rağmen çoğunun lipoksijenazlar üzerinde belirgin bir inhibitör etkisi yoktur. Son enzimlerin söz konusu ilaçlar tarafından inhibisyonu hayvan türüne, hücre türüne ve enzime stimüle eden faktörün türüne göre değişkenlik gösterir. Benoksapofen ve diflunisal, 5- lipoksijenazı inhibe eder. Aspirin, indometasin ve fenil butazon 12-HPETE'nin 12-HETE'ye dönüşümünü inhibe eder, diklofenak da değişik bir mekanizmayla lipoksijenaz ürünlerinin oluşumunu azaltır.

Bazı ilaçların in vitro olarak prostaglandin sentezini zayıf inhibe etmelerine rağmen, in vivo olarak güçlü inflamatuvar etki yapmaları onların iltihaplı dokunun asidik ortamında fazla toplanmaları ile farmakokinetik yönde açıklanabilir. Antiinflamatuvar analjeziklerin hemen hemen hepsi pKa değerleri 3 ile 5 arasında olan zayıf asidik maddelerdir. Bu tür ilaçlar daha az iyonize oldukları asidik ortamda hücrelerin içi ile dışı arasında oluşan pH farkından dolayı nispeten bazik olan hücre içinde birikirler. Bu nedenle de bu ilaçların iltihap dokusundaki hücrelerde, mide mukozasının pariyetal hücrelerinde ve böbreğin medullasındaki hücrelerde konsantre oldukları otoradyografik yöntemle gösterilmiştir. İlk yerde konsantre olmaları terapötik etkileri ile son iki yerde toplanmaları ise gastrik ve renal yan etkilerle ilişki gösterir.

İltihap oluşumunda bir diğer önemli olay araşidonik asidin siklik endoperoksitlere dönüşümü sırasında ve ayrıca araşidonik asidden lipoksijenaz aracılığı ile lipid peroksitler oluşurken aktif oksijen radkaller olan süperoksit (O_2^-) anyonu ve serbest hidroksil (OH)-radikali oluşmasıdır. Fazla stotoksik olan bu bileşikler iltihap olayının meydana gelmesine katkıda bulunurlar.

Sodyum salisilat, indometasin, oksikamlar ve diğer bazı analjeziklerin antiinflamatuvar etkilerinin kısmen iltihaplı dokuda oluşan aktif oksijen radikallerinin oluşmasını inhibe etmeleri ile ve/veya oluşanları bağlayıp inaktive etme nitelikleri ile ilişki gösterdikeleri saptanmıştır. Aktif oksijen radikallerini inaktive eden süperoksit dizmutaz enzimi preparatları, romatoid artritli hastalarda intraartiküler veya parental verilerek tedavi için denenmektedir.

Analjezik Etki:

Aspirin benzeri drogların analjezik etkilerinn narkotik analjeziklere göre genelde zayıf olduğu kabul edilmektedir. Ancak bu durum ağrının nedenine ve tipine göre bazen değişmektedir. Örneğin postoperatif ağrılarda narkotik ol-

mayan analjezikler, narkotik analjeziklerden çoğu zaman daha etkili olabilmektedirler. Ayrıca bu iki gruptaki droglar birlikte kullanıldıklarında sinerjik etki göstererek daha güçlü analjezi sağlamaktadırlar. Bilindiği gibi narkotik analjezikler doğrudan santral sinir sistemini etkileyerek ağrı eşiğini yükseltmekte ve ağrıyı yok etmedikleri halde, algılanmasını azaltmakta ya da ortadan kaldırmaktadırlar. Bu nedenle analjezik etkileri oldukça güçlüdür. Ancak opioid analjeziklerin bilinç bulanıklığı ve uyuşukluğa neden olmaları ve hepsinden önemlisi ilaç bağımlılığı yapmaları gibi ciddi sakıncaları vardır. Bu nedenle ancak çok şiddetli ağrılarda ve kısa süreli olarak kullanılmalıdırlar. Diğer yandan narkotik olmayan analjeziklerin bağımlılık yapmaması, sedasyon ve uyuşukluğa neden olmamaları, terapötik etkilerine karşı tolerans oluşmaması ve antiinflamatuvar etkilerinin bulunması terapötik değerlerini arttırmaktadır. Bu nedenle baş ağrısı, miyalji, artralji, diş ağrısı gibi genellikle lokal iltihabi reaksiyona bağlı olan ağrı çeşitlerinde, yüzeysel yapıların ağrılarında, özellikle ağrı hafif veya orta derecede ve künt nitelikte ise narkotik olmayan analjezikler yeğlenmelidir. Özellikle artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik drog verilmesini gerektiren durumlarda yararlıdırlar. Bu durumlarda söz konusu ilaçlar uzun süre ve genellikle hastanın dayanabileceği en yüksek günlük doz düzeyinde kullanılırlar. Ancak burada tedavinin radikal değil palyatif olduğuna dikkat edilmeli ve istirahat, fizik tedavi gibi diğer bazı önlemler göz önünde tutulmalıdır.

Bu ilaçların antiinflamatuvar etkinlikleri doza bağımlı olarak artmakla birlikte analjezik etki güçleri için bir "tavan" söz konusudur ve dozun bu sınırın üzerine çıkarılması analjezik etki şiddetini pek yükseltmez. Örneğin; aspirin dozu 500-650 mg.lık mutad düzeyden 900 mg.'a yükseltirse dahi analjezik etkide hemen hiçbir artış görülmez.

Daha önce de belirtildiği gibi narkotik olmayan analjeziklerin ağrı kesici etkileri büyük ölçüde, belki de bazı ilaçlar için tamamiyle, periferik etkilerine bağlıdır. Ağrı yapıcı kimyasal veya mekanik etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini arttırdığı bilinmektedir. Prostaglandinler, özellikle de PGE₂ hiperaljezik ağrı mediyatörleridir.

Ağrı, dokularda iki ayrı tipte ağrı mediyatörler tarafından duyuşal sinir uçlarının (nosiseptörlerin) sinerjistik bir şekilde stimüle edilmesine bağlıdır. Bu ağrı mediyatörlerinden bir tipi sinir ucunu doğrudan uyarır ve bunlara aljezik mediyatörler denir. Badikinin, histamin, serotonin, P maddesi ve antijotensin aljezik ağrı mediyatörlerine örnektir. İkinci tip ağrı mediyatörleri ise tek başlarına ağrı oluşturmazlar, ancak duyuşal sinir uçlarının analjezik etkenlere karşı duyarlılığını artırırlar. Bunlara hiperaljezik ağrı mediyatörleri denir.

Yukarıda da belirtildiği gibi prostanoidler hiperaljezik ağrı mediyatörleridir ve antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik droglar prostanoidlerin sentezini inhibe ederek, yani hiperaljezik komponenti baskılayarak ağrı kesici (analjezik) etki yaparlar.

Antipiretik Etki:

Bu grupta yer alan ilaçların büyük bir kısmında antiinflamatuvar ve analjezik etkiye ek olarak antipiretik (ateş düşürücü) etki de bulunur. İnfeksiyon hastalıkları, doku zedelenmesi, inflamasyon, malignite gibi bazı durumlarda nötrofil lökositlerden "endojen pirojen" denen özel bir protein salgılanır. Bu protein molekülü dolaşım yoluyla santral sinir sistemine geçerek preoptik hipotalamusda bulunan termoregülatör merkezi stimüle eder ve böylece vücut ısısı yükselir. Bu stimülasyonda prostaglandinlerin rol oynadığı belirlenmiştir.

Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik droglar vücut ısısı yükseldiğinde, ısıyı normal düzeye indirirler. Normal vücut ısısını ise düşürmezler. Yükselmiş temperaturü düşürmeleri, ısı kaybını arttırmalarına bağlıdır. Isı kaybını ise ciltte vazodilatasyon ve terleme artışı ile sağlarlar.

Yalnızca ateş düşürücü olarak kullanılmaları çoğunlukla gereksizdir. Bazı özel durumlarda ise; örneğin ateşin 39.5°C veya daha üzeri gibi aşırı yükselmesi, hastanın bebek, küçük çocuk veya 60 yaşından yukarı olması, kalp hastalığı bulunması gibi durumlarda ise antipiretik etkileri dolayısıyla kullanılmaları uygun olur. Ancak bazıları toksisiteleri nedeniyle antipiretik olarak rutinde kullanılmamaktadırlar. Fenil butazon bunlara örnek olabilir.

Sınıflandırma:

Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik droglar kimyasal yapılarına göre sekiz gruba ayrılırlar.

- 1- Salisilatlar
- 2- Para-aminofenol türevleri
- 3- Pirazolon türevleri
- 4- Fenilpropionik asid türevleri
- 5- Fenilasetik asid türevleri
- 6- İndol türevleri
- 7- Fenamik asid türevleri

8- Diğerleri

Aspirin benzeri droglar diye de anılan tüm bu droglar antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikler taşırlar. Ancak etkinlikleri bakımından önemli farkları vardır. Örneğin, asetaminofen antipiretik ve analjeziktir ancak antiinflamatuvar etkisi çok zayıftır. Bu tür farklılıkların nedeni bilinmemekle birlikte hedef dokulardaki enzimlerin duyarlılıklarının değişik olabileceği düşünülmektedir.

İstenmeyen Etkileri:

Aspirin benzeri drogların günümüzde en fazla kullanılan ilaç grupları arasında ilk sıralarda bulunmalarının yanı sıra dikkatli kullanılmaları gerektiren çok çeşitli istenmeyen etkileri vardır. Bunların en önemlisi gastrointestinal yan etkileridir.

Gastrik mukozada sentezlenen prostaglandinlerin hücre koruyucu (cytoprotektif) diğer deyişle mideyi koruyucu (gastroprotektif) oldukları gösterilmiştir. Sözkonusu ilaçlarla midede prostoglandinlerin sentezinin inhibisyonu mide ve barsak mukozasında tahriş, ülserasyona ve kanamaya neden olur. Hastalarda gizli kanama ve sekonder anemiler görülebilir. Gastrik irritasyonun; kullanılan droğun antiinflamatuvar etki gücü ile paralellik gösterdiği düşünülmektedir. Örneğin antiinflamatuvar etkinliği çok zayıf olan asetaminofenin mideyi tahriş edici etkisinin de çok az olduğu bilinmektedir. Gastrointestinal yan etkileri azaltmak amacı ile değişik preparat biçimleri geliştirilmiştir. Ancak bu şekilde de fazla bir yarar sağlanmamıştır.

Bir diğer önemli yan etki trombositlerin agregasyonunun inhibisyonu ve kanama zamanının uzamasıdır.

Güçlü uterotropik etkinliği olan E ve F serisi prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonu gebelerde gestasyonun uzamasına neden olabilir. Ayrıca gebeliğin son döneminde bu drogların kullanılması doğumda ve doğum sonrası kanamaları arttırabilir. Yanısıra bebekte ductus arteriosus'un erken kapanmasına ve pulmoner hipertansiyona yol açabilir.

Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik drogların böbreklerdeki yan etkileri de önemlidir. Böbrekteki PGE₂ ve PGI₂ sentezini inhibe ederek glomerüler filtrasyon hızını ve böbrek akımını azaltabilirler, böbrek tubuluslarında Na⁺ ve su reabsorbsiyonunu arttırabilirler (antinatriüretik etki). Bu etkilere bağlı olarak vücutta tuz ve su retansiyonuna yol açabilirler. Hastalarda ödem gelişebilir. Ayrıca uzun süre kullanıldıklarında papiller nekroz ve kronik interstisyel nefrite neden olabilirler.

Tiazidler, furosemid ve bazı diüretik ilaçların natriüretik etkilerinde PGE2 ve PGI2 sentez artışı önemli rol oynar. Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik droglar bu sentezi engelleyeceğinden sözkonusu ilaçların natriüretik, diüretik ve antihipertansif etkinliklerini azaltırlar. Tedavide bu etkileşime dikkat etmek gerekir.

İlaç Seçimi:

Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik drogların kullanımında önemli bir nokta da ilaç seçimidir. Örneğin yalnızca antipiretik veya yalnızca analjezik etki sağlanması sıklıkla sorun olmaktadır. Bu grupta yer alan ilaçlardan hangisinin seçileceği kararı özellikle romatolojide karmaşık bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Prensip olarak seçilen ilaç genelde bir hafta kadar denenir ve klinik yanıtla göre tedavi sürdürülür. Paraminofenoller dışında diğer tüm drogların gastrointestinal yan etkileri belirgin olduğundan hastaların seçilen droğu veya preparat biçimini tolere etmeleri önem kazanmaktadır. Genel olarak propionik asid deriveleri gibi daha yeni geliştirilmiş olan ilaçlar daha iyi tolere edilebilmektedirler.

Asprine aşırı duyarlılık bu drogların herhangi biri ile tedavi için kontrendikasyon oluşturmaktadırlar. Böyle hastalarda antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik drogların herhangi birini kullanmak hafif bir duyarlılık reaksiyonundan anaflaktik şoka varan değişik tablolara neden olabilir.

Hasta çocuk veya gebe ise drog seçimi daha da önem kazanmaktadır. Çocuklarda özellikle denenmiş olan aspirin, naproksen veya ibuprofen gibi ilaçlar kullanılmalıdır. Gebe kadınlarda ise düşük doz aspirin en güvenli drog olduğu düşünülmektedir.

Asipirin benzeri droglar plazma proteinlerine sıkıca bağlanırlar ve diğer bazı drogları bağlanma yerlerinden ayırırlar. Bu durumda; örneğin sülfonil üre grubundan bir hipoglisemik drog olan varfarin veya metotreksat gibi ilaçların dozlarının ayarlanması gerekir.

Bazı araştırmacılar sporadik ağrının kontrolünde asetaminofen gibi hafif analjeziklerin kullanılmasını önermektedirler. Ağrı şiddetli ise bir başka analjeziğin (örneğin, 50-100mg indometasin gibi) akşamları alınması yararlı olabilir. Bir haftalık süre kullanılan droğun etkinliğini belirlemek için genelde yeterlidir. Eğer sonuç olumlu ise tedaviye devam edilebilir, doz azaltılabilir veya gerekli değilse ilaç kesilebilir. Yan etkileri genelde tedavinin ilk haftalarında gözlenir. Birden fazla droglu kombine tedavinin daha yararlı olduğu

düşünülmektedir.

Bir diğer önemli konu da tedavinin maliyetidir. Bu drog- lar arasında en ucuzu aspirindir. Fenilbutazon ve indometasin daha pahalıdır, en pahalı drog- lar ise yeni geliştirilmiş olanlardır. Tüm bunlar gözönüne alınarak, çok uzun süredir kullanılıyor olması nedeniyle daha güvenli olduğu düşünülen aspirinin; spesifik bir kontrendikasyonu olmadığı ve diğer bir antiinflatuvar, anal- jetik, antipiretiğin belirgin bir avantaj taşımadığı durumlarda, tedavinin başlangıcı için ilk seçilecek drog olduğu söylenebilir.

